

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

307

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude BARBIER

Né le 17 Février 1928, à Paris-16^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

**AU SUJET DE 100 CAS DE SYPHILIS
TRAITES PAR LA SPIRAMYCINE**

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BARBIER

Prénom : CLAUDE

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BARBIER (CLAUDE) — Au
sujet de 100 cas de syphilis
traités par la spiramycine. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 43 p., 15 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

BARBIER (CLAUDE) — Au
sujet de 100 cas de syphilis
traités par la spiramycine. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 43 p., 15 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

BARBIER (CLAUDE) — Au
sujet de 100 cas de syphilis
traités par la spiramycine. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 43 p., 15 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

BARBIER (CLAUDE) — Au
sujet de 100 cas de syphilis
traités par la spiramycine. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 43 p., 15 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude BARBIER

Né le 17 Février 1928, à Paris-16^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

**AU SUJET DE 100 CAS DE SYPHILIS
TRAITES PAR LA SPIRAMYCINE**

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARÉ (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGRÈGES ET AGRÈGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSEY (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) COUJARD (R.) N... N...		{ ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.)
Histologie	{ CORNET (A.)	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Hydrologie	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BODIN (G.)	Pharmacologie . .	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISSAUD (H.)		
	CASTAIGNE (P.)	Physique médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i> GOUGEROT (L.)
	CONTE (M.)		
	DEROT (M.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	DOMART (A.)		
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)		
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie infantile	MICHAX (L.)
	MILLIEZ (P.)		
	PÉQUIGNOT (H.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
	ROYER (P.)		
	THIEFFRY (St.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	TURIAF (J.)		
Pédiatrie	WOLFROMM (R.)	Urologie	KUSS (R.)
	N...		
	{ JOSEPH (R.)		
	{ MOZZICONACCI (P.)		
	{ POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	{ AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	{ HUGUIER (J.)		
	{ LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	{ PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	{ DREYFUS (Gilbert)		
	{ HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARLIK (H.)
	{ KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	{ MARCHAL (G.)		
	{ DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

*En témoignage de tendre affection pour
sa précieuse collaboration.*

A MON PERE, A MA MERE

*En remerciement de tout ce qu'ils ont fait
pour moi.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-P. MERKLEN

Professeur de Pathologie Humorale
et Immunologie expérimentale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui m'accueillit avec bonté dans son
service et me fit l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MIKOL
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
Licencié ès Sciences

Qui me guida de ses conseils éclairés.

INTRODUCTION

Depuis l'emploi de la pénicilline dans le traitement de la syphilis avec le succès que l'on connaît, on a expérimenté consciencieusement dans ce domaine tous les antibiotiques d'origine fongique au fur et à mesure de leur découverte dans l'espoir d'en trouver un, dont l'efficacité serait encore meilleure, plus rapide et l'administration plus simple.

D'un autre côté, depuis l'utilisation pratique de la pénicilline la maladie a paru régresser rapidement, au point que beaucoup estiment qu'il sera bientôt vain de s'y intéresser. Alors qu'en 1946, les statistiques montraient en France, 40 cas de syphilis primo-secondaire pour 100.000 habitants, on n'en a plus que 4 ou 5 en 1952. Cette rareté de la maladie entraîne une difficulté de plus en plus grande à l'établissement de statistiques valables et nombre de travaux ne portent que sur quelques cas péniblement rassemblés et peu démonstratifs.

Enfin, bien qu'on ait pu craindre le développement d'une résistance progressive du tréponème à la pénicilline, cette dernière semble toujours active et son action aussi rapide qu'il y a dix ans.

Toutes ces considérations, pourtant, ne doivent pas faire oublier les choses suivantes : malgré une régression indéniable en France, de récentes statistiques ont montré que si le nombre des syphilis avait effectivement diminué de façon importante à partir de 1946 et ceci en raison, non seulement de l'emploi pratique de la pénicilline, mais aussi en raison de la fin de la guerre mondiale de 1939-1945 pendant laquelle la maladie était florissante, cette régression ne se poursuivait plus maintenant. La courbe montre non seulement un état stationnaire mais peut-être une recrudescence qui prouve que la pénicilline n'a semblé faire des miracles, que du fait de la coïncidence du début de son emploi avec la fin de la guerre.

La syphilis reste donc un fléau mondial qui justifie l'intérêt de toute recherche visant à améliorer son traitement.

La pénicilline tout en étant le médicament de choix n'est pas sans inconvénients. Sans vouloir parler de son mode d'administration par voie parentérale qui pour certains présente l'avantage de forcer les malades à se faire traiter et suivre régulièrement, elle entraîne de plus en plus des réactions d'intolérance du type Herxheimer et les traitements d'attaque sont souvent gênés sérieusement par la sensibilisation du malade à cet antibiotique, en particulier dans les syphilis tertiaires. Devant cette recrudescence d'intolérance à la pénicilline, il apparaît très intéressant de prospecter plus soigneusement les antibiotiques plus récents. Ce travail d'expérimentation a déjà été fait pour la chlortétracycline, l'oxytétracycline, le chloramphénicol et l'érythromycine.

Depuis trois ans, un nouvel antibiotique est entré dans la pratique courante : la spiramycine découverte en 1951 par Mme PINNERT-SINDICO (spécialisée en France sous le nom de « Rovamycine »).

Expérimentée en vénéréologie comme dans les autres domaines de la pathologie infectieuse, elle a été employée en particulier de façon systématique dans le traitement d'attaque de la syphilis dans le service du Professeur F.-P. MERKLEN à Saint-Louis. Le recul étant maintenant suffisant pour commencer à pouvoir se faire une idée de son activité anti-tréponémique d'une part, et le nombre de malades traités étant important d'autre part, il nous a paru intéressant de rassembler ces différentes observations pour en tirer des conclusions. travail qu'il nous a été possible de mener à bien grâce à l'obligeance du Professeur F.-P. MERKLEN qui a bien voulu mettre à notre disposition tous les dossiers des malades traités dans son service.

Précisons tout de suite que dans les différentes observations dont nous allons parler, la spiramycine n'a pas été purement et simplement substituée à la pénicilline mais seulement associée. Le traitement d'attaque a été confié à la spiramycine pendant une période variant de huit à quinze jours suivant les observations, ensuite, dans l'ignorance de l'activité exacte du produit et pour ne pas grever l'avenir du malade, le traitement a été poursuivi par la pénicilline. Il s'agit donc, non pas d'une substitution mais d'une association. Le but principal étant d'éviter les trop nombreuses réactions à la pénicilline.

Nous avons pu rassembler une centaine de cas traités dans ces conditions. Notre propos sera donc, dans un premier chapitre de faire un historique de la spiramycine et une revue rapide de son expérimentation et de ses résultats dans les autres domaines de la pathologie infectieuse. Nous serons ensuite plus à même de comprendre l'intérêt qu'elle peut présenter en syphiligraphie et nos deux

derniers chapitres montreront le rôle qu'elle peut jouer dans la lutte anti-tréponémique. Ce rôle, nous le mettrons en évidence par l'étude systématique des différents dossiers à notre disposition, tant du point de vue de l'évolution des lésions, que de la négativation de l'examen à l'ultra-microscope, de la négativation des épreuves sérologiques et de l'absence ou présence de réaction d'Herxheimer. Ceci, aussi bien dans les syphilis primo-secondaires que dans les formes anciennes.

Signalons avant de commencer que trois observations seulement ont été publiées sur le sujet que nous allons aborder. Deux cas de P. DUREL qui a traité deux chancres par 5 g par jour de spiramycine pendant quelques jours seulement et une observation de J. PELLERAT (citée dans l'article de P. DUREL) qui a traité un malade uniquement avec cet antibiotique (3 g par jour pendant 23 jours). Dans les trois cas et, en particulier, dans le dernier, traité uniquement par la spiramycine, l'évolution de la maladie a été bonne et la sérologie s'est négativée dans des délais normaux.

CHAPITRE I

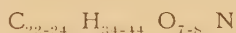
LA SPIRAMYCINE

HISTORIQUE

La spiramycine fut isolée en 1951 à partir d'un « *Streptomyces* » provenant d'une terre prélevée dans le nord de la France. Découvert par Mme PINNERT-SINDICO, il fut baptisé « *Streptomyces ambofaciens* » car il est producteur non seulement de la spiramycine qui nous intéresse mais aussi d'un autre antibiotique, la congocidine, à action trypanocide. Cultivé sur gélose, le « *Streptomyces ambofaciens* » se présente sous forme de colonies arrondies et légèrement surélevées à mycélium végétatif d'un jaune sale recouvert d'un mycélium aérien rose pâle. L'aspect microscopique montre des ramifications et des sporules souvent en forme de vrilles à spires serrées et qui ont fait donner le nom de spiramycine au nouvel antibiotique qui en est issu.

Le mode de préparation est analogue à ceux utilisés pour les autres antibiotiques; dissous par l'acétate d'amyle agissant sur le filtrat de culture, il est ensuite purifié.

On ne connaît pas encore exactement sa constitution chimique; il s'agit d'un mélange de bases organiques dont la formule brute est à peu près la suivante :



C'est une poudre amorphe basique, stable, peu soluble dans l'eau, soluble dans la plupart des solvants organiques, poudre employée ainsi par la voie orale.

L'identification de la spiramycine s'effectue sur la solution aqueuse à 1 % par addition de quelques gouttes des réactifs suivants :

- réactif iodo-ioduré : précipité brun;
- réactif de Mayer (iodo-mercure de K) : précipité jaune crème;

— solution aqueuse à 5 % d'acide silico-tungstique : précipité blanc;

— solution aqueuse saturée d'acide picrique : précipité jaune vif.

L'activité biologique de la spiramycine se calcule par la méthode des anneaux de diffusion sur gélose (*Bacillus subtilis*, ATCC 6633) l'essai étant effectué par rapport à un produit étalon.

ETUDE EXPERIMENTALE

L'étude de la toxicité montre chez la souris et dans le cas d'une administration unique les résultats suivants, variant avec la voie employée :

Voie	DL 50
<i>Per os</i>	< à 4,5 g/kg (spiramycine base)
<i>Sous-cutanée</i> ..	» 1,5 g/kg »
<i>Intraveineuse</i> :	» 0,15 g/kg »

En administration répétée l'ingestion de 0,25 g/kg et par jour pendant quatre semaines n'est suivie chez le rat d'aucun trouble (sexuel, hépatique, rénal ou sanguin). Chez le chien, aucune lésion après un traitement par voie intraveineuse de sulfate de spiramycine pendant un mois à raison de 0,15 g/kg et par jour.

De même qu'elle est peu toxique comme nous venons de le voir, la spiramycine est bien tolérée localement : aucune lésion de la cornée du lapin après instillation d'une solution à 10 % de sulfate de spiramycine. Nous verrons qu'il n'en sera pas de même en clinique où seule la voie gastrique est vraiment bien tolérée.

ACTIVITE « IN VITRO »

Une idée du spectre bactériostatique de cet antibiotique nous est donnée dans les articles de Mme PINNERT-SINDICO et J. PELLERAT. Il rappelle celui de l'érythromycine. Voici quelques concentrations inhibitrices citées dans ces articles :

	Spiramycine	Erythromycine
Staphylocoque doré (S. 209 P)	1,4	0,2
Pneumocoque (S. Til)	0,08	0,0013
Streptocoque (S. Dig 7)	0,5	0,03
Streptocoque viridans	1,35	2,3

Les concentrations inhibitrices (en μ g/ml), étudiées par la méthode classique des dilutions successives en milieu liquide, représentent les concentrations minima capables d'empêcher tout développement visible, après une période d'incubation de 16 heures à 37°.

Ainsi l'activité bactériostatique de la spiramycine apparaît voisine de celle de l'érythromycine et spécialement bonne sur les germes Gram-positif. Par ailleurs, activité importante sur le gonocoque, le méningocoque et le *Neisseria catarrhalis*. L'activité vis-à-vis des mycobactéries et entérobactériacées reste faible.

Quant à l'activité bactéricide, là encore, les travaux de Mme PINNERT-SINDICO et J. PELLERAT montrent pour la spiramycine une action comparable à celle de l'érythromycine. L'action est particulièrement marquée sur le streptocoque hémolytique et sur le staphylocoque. Le rapport n'est d'ailleurs pas constant suivant les couches microbiennes utilisées entre les doses bactériostatiques et bactéricides.

Les possibilités d'apparition d'une résistance microbienne à la spiramycine existent comme pour les autres antibiotiques. Heureusement, il n'y a pas de résistance croisée et la spiramycine se montre active quand les antibiotiques suivants n'agissent plus : pénicilline, streptomycine, chloramphénicol, tétracyclines et néomycine. Seule existe une résistance croisée avec l'érythromycine, encore n'est-elle pas constante en clinique.

ACTIVITE « IN VIVO »

Elle a été étudiée par Ch. COSAR sur la souris infectée expérimentalement par voie péritonéale soit par du streptocoque hémolytique (Dig. 7), soit par du pneumocoque (souche Til.), soit par du staphylocoque résistant à la pénicilline et aux tétracyclines (souche Col.). La spiramycine a été administrée soit par voie sous-cutanée, soit par voie orale. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous qui indique suivant la voie, la dose totale en mg/kg qui, appliquée pendant cinq jours, guérit la moitié des animaux au neuvième jour.

Germes	Voies	Survies au 9 ^e jour	Doses cumulatives 50 en mg/kg
Streptocoque	sous-cutanée	8 sur 10	300
	orale	10 sur 10	475
Pneumocoque	sous-cutanée	10 sur 10	70
	orale	10 sur 10	160
Staphylocoque	sous-cutanée		
	orale	5 sur 10	1000

Donc activité particulièrement élevée sur le streptocoque et le pneumocoque et activité très intéressante sur le staphylocoque résistant à d'autres antibiotiques.

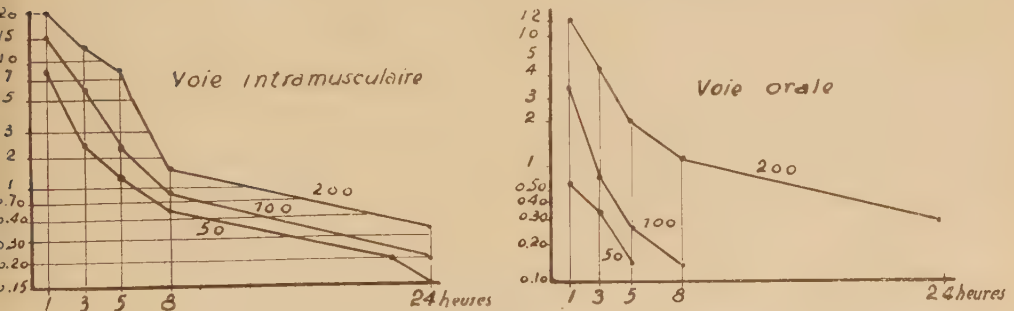
On se souvient, par ailleurs, que « in vitro » la spiramycine était légèrement moins active que l'érythromycine, or, sans qu'on puisse l'expliquer, la comparaison de l'activité « in vivo » de ces deux antibiotiques fait apparaître une supériorité manifeste de la spiramycine.

P. GIROUD comparant l'action antirickettsienne de la spiramycine avec celle de la chlortétracycline et de l'oxytétracycline par inoculation intradermique au lapin de suspensions de rickettsia, a montré une action équivalente entre spiramycine et chlortétracycline, l'oxytétracycline restant plus efficace mais plus toxique.

Enfin, notons d'après J. BOGACZ, une action indéniable sur la toxoplasmose expérimentale du lapin et de la souris. Aucune action sur les trypanosomiasis expérimentales.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME :

Sans entrer dans le détail des méthodes bactériologiques employées pour mesurer le passage de la spiramycine dans le sang et son élimination urinaire, nous nous contenterons de comparer les courbes suivantes indiquant les moyennes de teneur du sérum de lapin en spiramycine par voie intramusculaire et par voie orale (1).



Concentration en spiramycine (μ g/ml) du sérum de lapin après administration de 50, 100, 200 mg/kg

On voit donc que par voie intramusculaire, la spiramycine est rapidement absorbée et reste présente pendant un temps appréciable

(1) Ces courbes sont extraites d'un travail de Y. CHABBERT publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*.

dans le sérum. Par voie orale, temps plus court de présence dans le sérum, seules des doses élevées permettent des courbes comparables à celles de la voie intramusculaire.

Les travaux effectués sur la fixation tissulaire chez le cobaye montrent une affinité indiscutable de la spiramycine pour le tissu splénique ainsi qu'une bonne concentration dans le parenchyme pulmonaire.

Chez l'homme, les taux sanguins, après administration orale de 2 g de spiramycine en une fois, s'expriment dans le tableau suivant (travaux de Mme J. COUTURE et MONCUIT) :

<i>Temps après administration</i>	<i>Nombre de sujets</i>	<i>Concentrations sanguines moyennes en g/ml</i>
1/2 h.	5	0,11
2 h.	18	3,40
3 h.	11	2,26
4 h.	20	2,34
5 h.	8	1,87
6 h.	20	1,62
7 h.	3	1,73
8 h.	12	1,37
24 h.	8	0,31

Ce tableau paraît montrer une quantité appréciable d'antibiotique dans le sang jusqu'à la septième heure environ. Il reste, bien entendu, que pour en tirer des conclusions pratiques, il faudrait connaître le seuil thérapeutique. Ce dernier est encore mal connu d'autant plus que l'action « in vitro » et l'action « in vivo » sont différentes. D'après P. DUREL, ce seuil se situerait aux environs de 2 μ g/ml.

La spiramycine semble franchir difficilement la barrière méningée. Mais la question a été encore peu étudiée.

Dans la bile, on retrouve la spiramycine à des concentrations bien supérieures aux concentrations sanguines. De même dans le lait où se retrouvent des taux d'antibiotiques 20 à 40 fois supérieur à ceux du sérum sanguin.

Chez l'homme comme chez l'animal, l'urine n'élimine qu'une faible proportion de la dose totale ingérée (1/10 environ). Mais il existe d'importantes variations individuelles.

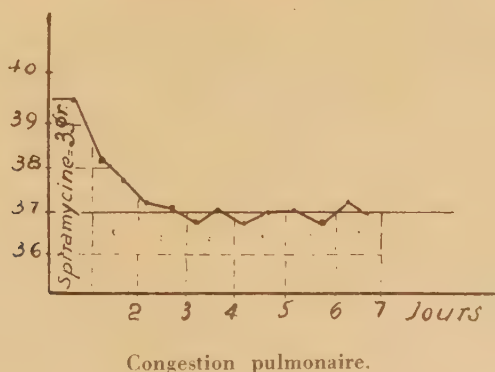
QUELQUES ESSAIS CLINIQUES EN DEHORS DE LA SYPHILIGRAPHIE

Avant d'apporter notre contribution à l'étude clinique de la spiramycine en syphiligraphie, nous voudrions rappeler brièvement les résultats encourageants obtenus avec cet antibiotique dans les autres domaines de la pathologie et, en particulier, dans les pneumopathies et les staphylococcies. Nous aurons ainsi un meilleur contexte pour juger de son efficacité anti-tréponémique.

AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Dans les maladies des voies aériennes supérieures, rhino-pharyngites, angines et sinusites, l'action de la spiramycine est extrêmement rapide. A. RAVINA rapporte le cas d'une angine à forme ulcéro-membraneuse non diphtérique avec température à 39°, adénopathie et forte asthénie guérie en vingt-quatre heures par la spiramycine. De même pour une angine érythémato-pultacée à staphylocoque et catarrhalis avec disparition de tous les signes fonctionnels.

Dans les pneumopathies l'influence de la spiramycine est spectaculaire. A. DARBON et CROSNIER l'ont expérimentée pendant un an et ont publié en particulier sept cas de pneumopathies aiguës, du type congestion pulmonaire ou cortico-pleurite post-grippale dans lesquelles l'apyrexie a été obtenue en trois ou quatre jours au plus. La courbe ci-dessous que nous leurs empruntons, illustre bien cette action.



En général, dans le traitement des pneumopathies, les doses employées sont de l'ordre de 3 à 4 g par jour jusqu'à chute de la température et pendant les trois jours qui suivent. Mêmes résultats

excellents obtenus dans des infections pulmonaires résistantes à d'autres antibiotiques, en particulier, à l'association pénicilline-streptomycine. C'est là, à notre avis, un des intérêts majeur de cet antibiotique, qui reste actif dans la plupart des cas de pénicillino-résistance.

AFFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES

Là encore, la spiramycine trouve une indication de choix devant les résistances de plus en plus fréquentes du staphylocoque à la pénicilline.

De nombreuses observations ont été publiées sur ce sujet. Il serait hors de propos de les développer ici. Citons un cas particulièrement intéressant rapporté par J. BOUDREAU d'ostéomyélite de l'humérus succédant à une ostéosynthèse : le staphylocoque isolé des lésions était résistant à la pénicilline, à la streptomycine, à la chlortétracycline et à l'oxytétracycline. Sous l'effet de la spiramycine à raison de deux grammes par jour les fistules, purulentes jusqu'alors, ont été asséchées en douze jours.

Dans les septicémies à staphylocoques rebelles aux antibiotiques classiques, la spiramycine est souvent active. Enfin, dans certaines diarrhées à staphylocoques succédant à un traitement aux antibiotiques, et dues à un staphylocoque doré pathogène révélé par la coproculture l'administration de spiramycine amène souvent la guérison.

AFFECTIONS DIVERSES

Les effets sont moins nets sur les streptococcies où, à côté d'améliorations intéressantes obtenues dans des syndromes poly-articulaires fébriles, la spiramycine n'a donné que des accalmies passagères dans deux cas d'endocardite d'Osler cités par P. DUREL.

Avant d'en terminer, accordons une attention un peu plus particulière à l'action de la spiramycine sur les urétrites à gonocoques et d'origine virale, domaine de la vénérologie qui touche plus directement notre sujet.

Les gonococcies cèdent très facilement à un court traitement à la spiramycine de l'ordre de trois à quatre grammes en un jour ou deux. Cet antibiotique est aussi efficace que la pénicilline ou la streptomycine mais nous croyons préférable de continuer à employer cette dernière en raison de son action très faible sur le tréponème évitant ainsi les « syphilis décapitées ». Par contre, dans le cas des urétrites non gonococciques qui sont généralement résistantes à la pénicilline

et à la streptomycine. l'emploi de la spiramycine est intéressant, son efficacité étant très bonne d'une part et sa tolérance parfaite dans ces infections longues et ennuyeuses. Cette tolérance excellente dans tous les domaines de la pathologie est une des qualités principales de la spiramycine. tous les auteurs s'accordent à le reconnaître. Elle n'irrite pas la muqueuse gastrique et respecte la flore intestinale utile. Il n'existe pas jusqu'à présent de contre-indication à la prescription de cet antibiotique qui peut être utilisé dès le plus jeune âge.

CHAPITRE II

SPIRAMYCINE ET SYPHILIS : ETUDE DE 100 CAS

CICATRISATION ET STERILISATION DES LESIONS

Dans ce chapitre et dans le suivant, nous étudierons les dossiers de 100 cas de syphilis traités par la spiramycine dans le service du Professeur F.-P. MERKLEN. Nous envisagerons cette étude de la façon suivante : d'abord la vitesse de cicatrisation et de stérilisation des lésions dans ce chapitre. Nous verrons, dans les deux suivants, le temps de négativation de la sérologie et la présence ou l'absence de réactions d'Herxheimer.

Parmi ces 100 cas, nous relevons :

- 49 syphilis primaires;
- 40 syphilis secondaires;
- 11 syphilis tertiaires.

D'autre part, parmi ces 100 cas, 47 cas ont été suivis au moins six mois et il sera par conséquent plus particulièrement indiqué de se servir de ceux-ci pour l'étude de la négativation de la sérologie.

Les 11 syphilis tertiaires ne nous serviront que pour l'étude des réactions d'Herxheimer.

Dans tous les cas, le schéma thérapeutique a été dans l'ensemble le suivant : un traitement d'attaque à la spiramycine de 3 g par jour pendant 8 jours, suivi de 10 jours de pénicilline à la dose journalière de 600.000 U.O.; puis un traitement de consolidation au bismuth.

Signalons que 26 malades parmi les plus récemment traités, ont eu deux cures successives de spiramycine de 8 jours chacune, à la dose indiquée plus haut, cures séparées par un intervalle de 8 jours sans traitement.

Tous ont été hospitalisés de façon à être surveillés régulièrement et à permettre des examens fréquents et nombreux, à savoir : un « ultra » quotidien jusqu'à négativation, des examens sérologiques tous les 4 ou 5 jours, comprenant :

- 2 réactions d'hémolyse : B.W. (type Demanche à l'antigène cardiolipidique) ; Hecht ;
- 4 réactions de flocculation : Kahn (standard) ; V.D.R.L. (sur lame) ; Kline (antigène cardiolipidique) ; Rein-Bossak.

Les trois dernières étant des réactions quantitatives basées sur le principe des dilutions successives.

CICATRISATION DES LÉSIONS

L'intérêt de l'étude de la vitesse de cicatrisation des lésions comme critère de l'activité d'un médicament ne nous paraît pas primordial pour plusieurs raisons.

La première est relative à la notion d'inertie lésionnelle. Quelle que soit l'activité d'un antibiotique, il ne peut faire tomber le temps de cicatrisation au-dessous d'une certaine durée, liée au processus de régénération tissulaire. Ainsi, dans le cas qui nous occupe, le temps de cicatrisation d'un chancre syphilitique nous paraît difficilement pouvoir tomber au-dessous de cinq ou six jours sous l'action d'un médicament agissant bien, comme c'est le cas pour la pénicilline : à supposer que la spiramycine soit plus active, ce n'est pas le temps de cicatrisation qui nous l'apprendra, la lésion bien que stérilisée plus tôt aura besoin du même temps matériel pour s'effacer.

Il existe donc un seuil qu'on ne peut dépasser. De plus, ce seuil est extrêmement variable suivant l'importance des lésions, leur profondeur, leur induration, leur étendue. Il n'existe donc que des cas particuliers et cela ôte un peu plus de sa valeur à ce test.

Enfin, rien ne valant l'observation directe dans ce domaine, il nous faudra beaucoup de prudence pour analyser les descriptions que nous relèverons au hasard des observations.

Vingt-cinq observations de syphilis primo-secondaires seulement nous ont paru suffisamment typiques et explicites pour servir d'illustration à la recherche de la vitesse de cicatrisation des lésions après traitement à la spiramycine. Il s'agit de 15 accidents primaires (en général, des chancres de la verge) et 10 accidents secondaires variés.

Dans le cas des 15 syphilis primaires, le temps moyen d'effacement du chancre a été de 19 jours. Ce chiffre est sans grosse signification :

certains chancres ont disparu en 7 ou 8 jours et d'autres en 20 ou 25 jours. Ces variations importantes dépendent de l'importance de la lésion et de la précocité du traitement.

Les syphilis secondaires sont au nombre de 10. Nous pouvons les détailler :

- 1 cas de roséole effacé en 8 jours;
- 3 cas de plaques muqueuses effacées respectivement en 30, 12 et 10 jours;
- 6 cas de syphilides diverses effacées dans les délais suivants :
 - 2 cas de syphilides papuleuses : 25 et 21 jours;
 - 1 cas de syphilide papulo-squameuse : 15 jours;
 - 1 cas de syphilide érythémato-squameuse : 16 jours;
 - 1 cas de syphilide palmo-plantaire : 15 jours;
 - 1 cas de syphilide croûteuse : 8 jours.

Ce qui nous donne un chiffre moyen de 16 jours pour l'effacement des lésions dans les 10 cas de syphilis secondaires.

En résumé : 25 cas.

	<i>Syphilis primaire</i>	<i>Syphilis secondaire</i>
Vitesse moyenne en jours d'effacement des lésions	19	16

Un cas nous a paru intéressant pour illustrer ce chapitre :

OBSERVATION N° 92

N... Adiren, dix-neuf ans. — Chancre du sillon balano-préputial.

27 novembre 1957 :

Se présente à la consultation pour chancre du sillon balano-préputial. Il s'agit d'un chancre typique, induré, indolore avec adénopathie satellite importante. L'ultra est positif.

30 novembre 1957 :

Les examens sérologiques donnent les résultats suivants :

B.W.	Hecht	Kh.	V.D.R.L.	Kline	R.B.
H 8	H 8	—	—	+	+

La cure de spiramycine est commencée à raison de 3 g par jour pendant 8 jours.

3 décembre 1957 :

L'ultra est négatif depuis 24 heures. La sérologie donne les résultats suivants :

B.W.	Hecht	Kh.	V.D.R.L.	Kline	R.B.
H 6	H 8	++	—	+	+

7 décembre 1957 :

Les lésions sont cicatrisées. Le malade quitte l'hôpital, la cure de spiramycine étant terminée. Le traitement sera poursuivi au dispensaire avec la pénicilline. La sérologie donne les résultats suivants :

B.W.	Hecht	Kh.	V.D.R.L.	Kline	R.B.
H 6	H 8	++	—	+	+

Ainsi, la cicatrisation du chancre a eu lieu en 8 jours sous la seule action de la spiramycine.

STERILISATION DES LESIONS

Parmi les 100 cas à notre disposition, éliminons les 11 syphilis tertiaires et 44 cas, soit de syphilis secondaires, où l'ultra n'a pas été possible, soit de chancres déjà stériles à l'arrivée du malade, celui-ci s'étant le plus souvent traité lui-même intempestivement avant de venir à l'hôpital.

Il nous reste donc 45 cas de syphilis primo-secondaire. Parmi ces 45 cas, un petit nombre a permis l'examen à l'ultra-microscope, non pas par prélèvement au niveau de la lésion mais par ponction ganglionnaire. La vitesse de stérilisation ayant été la même dans ces cas, nous n'en ferons pas un chapitre à part.

Le temps moyen de stérilisation a été de 50 heures. Les examens ne se faisant qu'une fois par jour, le temps moyen sera plus précisément énoncé de cette façon : 38 à 62 heures.

Les résultats détaillés ont été les suivants :

- 10 ultras négativés en 24 heures;
- 23 ultras négativés en 48 heures;
- 10 ultras négativés en 72 heures;
- 2 ultras négativés en 96 heures.

Nous emprunterons à A. VISEUX dans sa Thèse, parue en 1955, et relative à l'oxytétracycline dans le traitement d'attaque de la syphilis primo-secondaire, un tableau récapitulatif des temps moyens de stérilisation des lésions suivant le médicament employé. Nous y ajouterons la spiramycine, cela nous permettra de la situer par rapport aux autres antibiotiques.

Le délai moyen de stérilisation des lésions par le traitement à la spiramycine semble donc moins bon que celui obtenu par la pénicilline et par l'oxytétracycline. Il s'apparente plutôt à celui de la chlortétracycline. Nous nous garderons de tirer des conclusions pré-

maturées. Notre objet n'est d'ailleurs pas de faire une étude comparative mais simplement de constater objectivement les résultats obtenus avec la spiramycine.

<i>Médicament utilisé</i>	<i>Délai de stérilisation</i>	<i>Auteurs cités en référence</i>	<i>Dose journalière</i>
Novar	6 à 8 j.	MASSÉ	0,15 - 0,90 - 0,90 - 0,90 (doses progressives) classiques
Bismuth	2 à 5 j.	DEGOS, LÉVY, LORTAT-JACOB, CLAVEL	
Mercure	5 à 8 j.	GOUCEROT MERKLEN (F.-P.)	cyanure IV 0,001 g
Pénicilline	6 à 22 h.	MERKLEN (F.-P.) MASSÉ	200.000 U.O.
Chlortétracycline	16 à 60 h.	ALEXANDER IRGAND	2,40 g à 4,50 g
Oxytétracycline	24 à 48 h.	MERKLEN (F.-P.) VISEUX	3 g
Spiramycine	38 à 62 h.		3 g

CHAPITRE III

NEGATIVATION DE LA SEROLOGIE

Dans un but de simplification nous n'étudierons, parmi les 6 réactions sérologiques à notre disposition, que la seule micro-réaction de Kline à l'antigène cardiolipidique employée avec la méthode des dilutions successives.

Pourquoi ce choix parmi ces 6 réactions de technique assez différente?

D'abord parce que la réaction de Kline est une réaction de floculation donc permettant de donner facilement des résultats quantitatifs. Elle donne ainsi, par ses résultats nuancés, des renseignements précieux pour suivre l'évolution de la maladie et par là même, l'efficacité du traitement. On fait une série de réactions avec des dilutions croissantes de sérum et l'on retient comme résultat la dernière dilution ayant donné un résultat positif. Par exemple : réaction positive à 1/32 ou à 32 dilutions.

Mais pourquoi l'avons-nous utilisée de préférence aux trois autres réactions quantitatives? Parce qu'elle allie, en même temps qu'une bonne spécificité, une très grande sensibilité. En effet, les réactions employées peuvent être soit très sensibles, soit très spécifiques. Le mieux sera donc la réaction qui, tout en étant la plus sensible possible, sera suffisamment spécifique pour ne pas être positive sans syphilis. Il faut noter que les réactions les moins sensibles se négativent plus vite que les autres. On peut classer les réactions suivant leur sensibilité. Les réactions d'hémolyse se négativent généralement avant les réactions de floculation et dans l'étude statistique de 80 cas de syphilis primo-secondaire traités par la pénicilline, C. MIKOL (Thèse) donne comme temps moyens de négativation, les suivants :

- réaction de Demanche : 4 mois
- réaction de Kahn : 5 mois 1/2.

- réaction du V.D.R.L. : 6 mois
- réaction de Kline : 7 mois 1/2
- réaction de Rein-Bossak : 8 mois

La réaction de Kline est donc une réaction très sensible. Elle est cependant hautement spécifique (C. MIKOL). Enfin, elle a l'avantage d'utiliser un antigène d'une grande valeur et d'une grande régularité d'action. Cet antigène, c'est la « cardiolipine » phosphatide isolé du muscle cardiaque en 1941 par miss PANGBORN. C'est un produit synthétique donc plus apte que les antigènes naturels à être fabriqué de façon irréprochable. La réaction de Kline l'utilise mélangé dans des proportions convenables à du cholestérol et à de la lécithine.

Toutes ces considérations nous paraissent justifier le choix que nous avons fait d'utiliser cette réaction pour l'étude de la syphilis traitée par la spiramycine.

Parmi nos 100 malades, nous utiliserons d'abord les 47 pour lesquels nous disposons d'un recul minimum de 6 mois. Parmi les autres, nous noterons ceux qui se sont négativés assez tôt pour que le manque de recul ne nous ait pas gêné mais nous n'en tiendrons pas compte dans notre statistique. Il est bien évident que nous ne parlerons pas non plus des 11 cas de syphilis tertiaires qui n'auront une place que dans le prochain chapitre pour l'étude des réactions d'Herxheimer.

Sur les 47 cas, on distingue :

- 25 cas de syphilis primaire dont 10 vus au stade pré-sérologique (parmi ces 10 cas, 2 ont toujours gardé une sérologie négative).
- 22 cas de syphilis secondaire.

Dans les temps moyens de négatification que nous allons donner, il faudra tenir compte de la difficulté de calculer avec précision le temps de négatification pour chaque cas. En effet, si les examens sont fréquents pendant le séjour du malade à l'hôpital (tous les 4 à 5 jours) ils s'espacent ensuite et les réactions sérologiques ne sont plus pratiquées qu'environ 2 fois par mois (à condition que le malade n'oublie pas trop souvent de se présenter). Il s'ensuit obligatoirement une certaine imprécision de temps moyen que nous tenions à souligner, bien qu'elle soit le fait de toutes les statistiques dans ce domaine, ne nuisant pas, par conséquent, aux études comparatives.

Le temps moyen de négatification des syphilis primaires a été de 4 mois et 1 semaine. Celui des syphilis secondaires a été de 7 mois. Ce qui nous donne pour les 47 cas de syphilis primo-secondaire un temps moyen de 5 mois 1/2.

Le tableau suivant nous permettra de détailler un peu plus les résultats :

TEMPS MOYEN DE NÉGATIVATION EN MOIS DU KLINE	NOMBRE DE SYPHILIS		
	<i>primaires</i>	<i>secondaires</i>	<i>primaire/ secondaire</i>
2 mois et moins ..	8	0	8
4 mois et moins ..	7	5	12
6 mois et moins ..	4	7	11
8 mois et moins ..	3	4	7
10 mois et moins ..	1	2	3
12 mois et moins ..	0	3	3
Plus de 12 mois ..	0	3	3

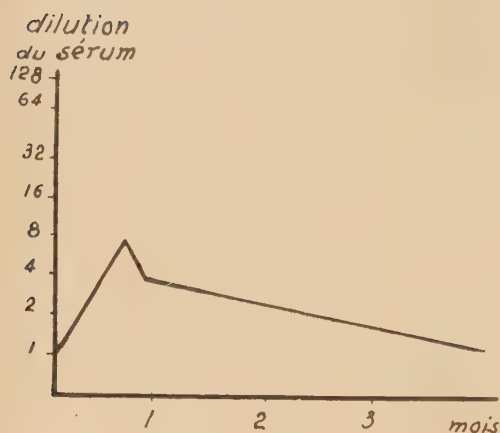
Nous constaterons que pour la syphilis primaire, la réaction de Kline se négative surtout entre 1 mois et 4 mois et entre 4 mois et 8 mois pour la syphilis secondaire.

Cette statistique porte sur un petit nombre de cas mais il nous reste encore 42 cas de syphilis primo-secondaire que nous n'avons pas voulu introduire dans nos calculs par manque de recul. Parmi ces 42 cas, 9 ont été négatifs avant 6 mois, les autres sont trop récents pour qu'on puisse s'en servir.

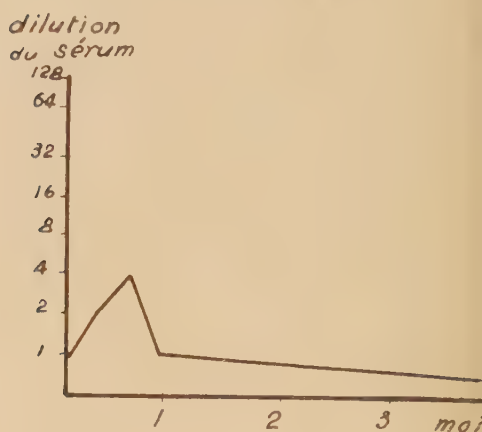
D'ores et déjà, ces chiffres sont assez favorables si on en rapproche le temps moyen de 7 mois 1 2 rapporté par C. MIKOL au sujet de 80 malades traités par la pénicilline (cf. plus haut) et celui de 7 mois rapporté par A. VISEUX au sujet de 48 malades traités par l'oxytétracycline dans les mêmes conditions que les nôtres par la spiramycine.

Quel est l'aspect de la courbe de négativation chez ces 47 malades traités par la spiramycine?

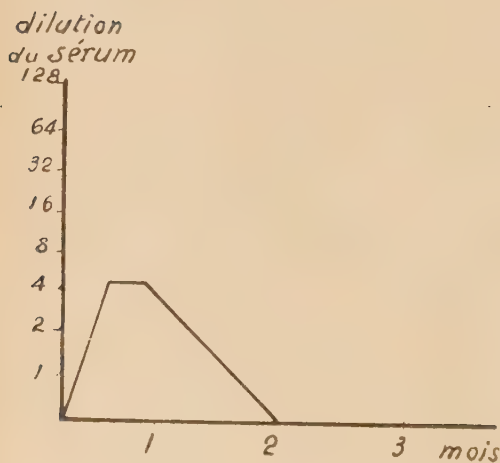
Comme pour les autres médicaments, on retrouve fréquemment au début des traitements institués précocement, en particulier dans les syphilis pré-sérologiques, « le phénomène du crochet » (à noter que la réaction de Kline se positive aux environs du 35^e jour de la maladie). En voici quelques exemples :



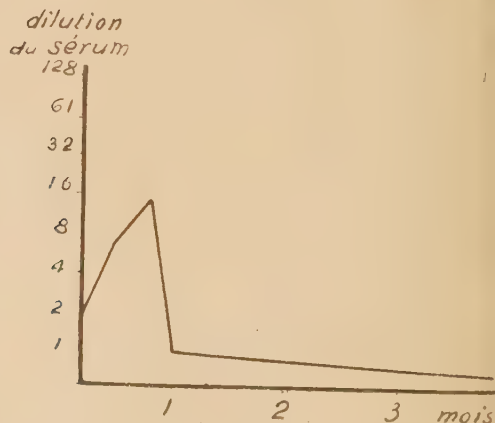
Obs. n° 1 : Chancre du prépuce



Obs. n° 12 : Chancre du gland



Obs. n° 18 : Chancre du sillon balano-préputial



Obs. n° 31 : Chancre du prépuce

Sur les 47 malades, 29 ont présenté cet aspect à des degrés divers.

D'autre part, on peut faire les mêmes constatations avec le traitement à la spiramycine qu'avec les autres : les réactions les premières apparues sont les plus lentes à disparaître. La durée de la positivité est fonction du taux des réagines. Ce que nous pouvons illustrer par le tableau suivant :

<i>Titre avant traitement</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Temps de négativation</i>
—	9	26 jours
+	1	45 j (1 mois 1/2)
1	5	120 j (4 mois)
2	3	165 j (5 mois 1/2)
4	4	140 j (4 mois 3/4)
8	5	180 j (6 mois)
16	7	260 j (8 mois 3/4)
32	8	320 j (10 mois 3/4)
64	3	365 j (12 mois)

CHAPITRE IV

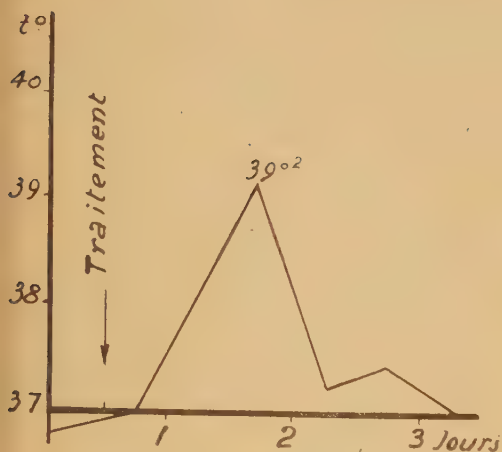
REACTIONS D'HERXHEIMER

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, la spiramycine est un des mieux tolérés de tous les antibiotiques et notamment dans le domaine digestif. Cette tolérance est incontestée et présente des avantages qu'on ne saurait nier pour son emploi dans le traitement de la syphilis qui est une maladie de longue durée. Quand on la compare à la chlortétracycline (G.-J. BELLANGER) ou à l'oxytétracycline (A.-R.-A. VISEUX), il ne fait pas de doute qu'elle soit d'une utilisation préférable. Nous n'avons jamais constaté chez un seul des 100 malades qui nous intéressent de troubles digestifs notables ou qu'on puisse attribuer à la spiramycine.

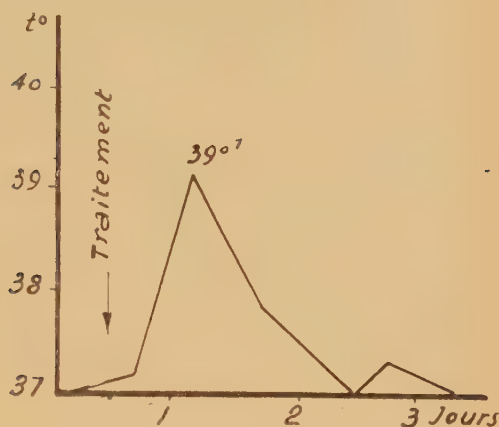
Nous voudrions compléter ce travail par la recherche de la fréquence des réactions d'Herxheimer dues à la spiramycine. Cette fois-ci, nous allons pouvoir utiliser intégralement les 100 dossiers dont nous disposons. Parmi eux :

- 11 cas de syphilis tardives :
 - 5 formes nerveuses : 3 P.G.; 2 tabès;
 - 2 aortites;
 - 1 forme osseuse : périostite;
 - 1 forme cutanée : ulcère de jambe;
 - 1 forme cutanéomuqueuse : leucoplasie;
 - 1 forme pharyngée : lésion de l'amygdale.
- 89 cas de syphilis primo-secondaire :
 - 40 cas de syphilis secondaire;
 - 49 cas de syphilis primaire.

Avant de citer des chiffres, faisons une réserve sur ce qu'il convient d'appeler réaction d'Herxheimer. Pour notre part, il s'agit d'un accident fébrile dépassant au moins 38°5. Exemples :



Obs. n° 52 : Syphilis primaire



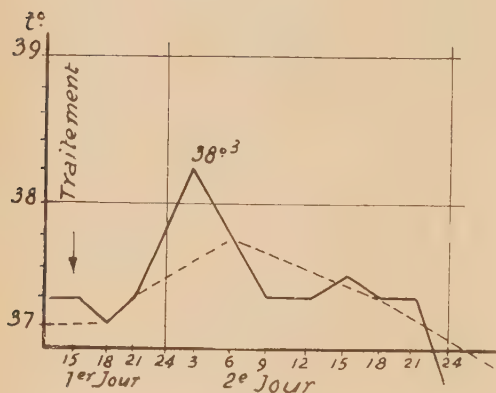
Obs. n° 74 : Syphilis primaire

Peut-on parler de réaction d'Herxheimer pour un petit crochet fébrile à 38°? Nous ne le pensons pas mais pour être plus objectif, nous distinguerons dans notre statistique les réactions en deux groupes : celles qui ont entraîné une température au-dessus de 38°5 et celles où la température n'a pas dépassé 38°5.

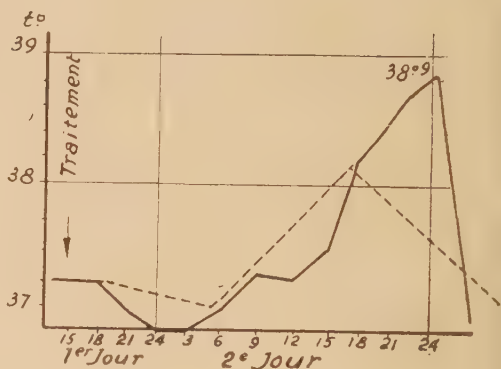
	Température au-dessus de 38°5		Température au-dessous de 38°5	
49 syphilis primaires	11 cas	(22 %)	13 cas	(26 %)
40 syphilis secondaires	4 cas	(10 %)	5 cas	(12 %)
11 syphilis tertiaires	0		0	
100 syphilis	15 %		18 %	

Ces chiffres peuvent sembler assez importants, mais n'oublions pas de préciser que tous les malades traités par la spiramycine ont été suivis dans les premiers jours du traitement par la prise de température toutes les 3 heures au lieu de la température bi-quotidienne. Cette précaution a permis de dépister un nombre appréciable de crochets à 38° qui seraient passés inaperçus normalement et 4 réactions d'Herxheimer qui auraient présenté l'aspect de crochets à 38°. Ainsi, sans ces prises fréquentes de la température, nous aurions trouvé le résultat suivant : 11 %.

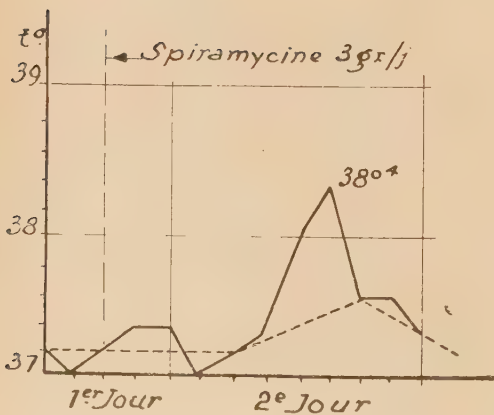
—Voici quelques exemples pour illustrer ce que nous venons de dire :



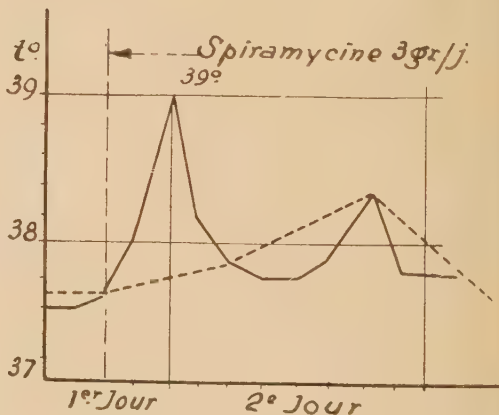
Obs. n° 6 : Syphilis primaire



Obs. n° 13 : Syphilis secondaire



Obs. n° 50 : Syphilis primaire



Obs. n° 23 : Syphilis primaire

Cinq ou six cas ont présenté quelques particularités que nous allons mettre en relief pour montrer les difficultés d'établissement d'une statistique valable et la circonspection qu'on doit apporter dans l'étude des observations :

OBSERVATION N° 8

P... Aimée. — Eruption maculo-squameuse localisée aux bras et aux cuisses.

Au deuxième jour du traitement, pas de modification de la température mais apparition d'une nouvelle éruption de macules rosées à la face interne des cuisses. S'agit-il d'une nouvelle évolution de la maladie ou d'une forme bâtarde de réaction d'Herxheimer? Il est difficile de conclure.

OBSERVATION N° 14

L... Gaston. — Chancre du prépuce.

Avant le traitement, température à 38° . Au deuxième jour de traitement, une poussée fébrile à $38^{\circ}6$ pourrait faire penser à une réaction d'Herxheimer. L'évolution de la maladie fait découvrir 10 jours plus tard une infection intercurrente à cocci Gram + (vérifiée à l'hémoculture) à type de septicémie. On ne peut affirmer ici non plus la présence ou l'absence de réaction d'Herxheimer, la température étant due vraisemblablement à la septicémie.

OBSERVATION N° 15

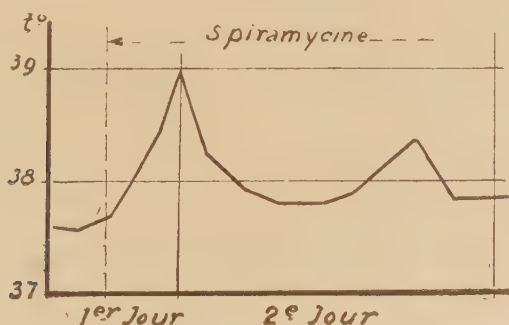
V... Fernand. — Syphilides.

Le malade avait $37^{\circ}8$ avant le traitement. Six heures après la première prise de spiramycine, la température est montée à $38^{\circ}6$. Le malade est ensuite resté sub-fébrile. Plutôt que de parler de réaction d'Herxheimer ne peut-on incriminer une petite infection à type de rhino-pharyngite qui expliquerait cette fièvre?

OBSERVATION N° 23

B... Henri. — Chancre du prépuce :

Comment conclure d'après la courbe de température suivante?

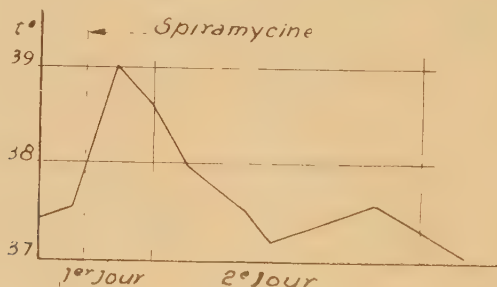


Le premier clocher thermique est-il une réaction d'Herxheimer malgré la précocité de son apparition? Comment expliquer alors la fièvre du deuxième jour? Nous avons inclus ce cas dans notre statistique.

OBSERVATION N° 79

L... Louis. — Roséole+lésion de la verge.

Même problème que dans l'observation précédente. Que penser d'une réaction aussi précoce? Là encore, nous l'avons considéré comme une réaction d'Herxheimer.



Ainsi, nous pouvons dire que, s'il est assez fréquent de voir un petit crochet fébrile à 38° au deuxième jour de spiramycine, en revanche, les véritables réactions d'Herxheimer sont rares et cela surtout est intéressant. Elles sont même absentes de toutes nos observations de syphilis tardives, constatation qui permet de préconiser l'emploi de la spiramycine comme traitement d'attaque de ces formes de syphilis, la pénicilline donnant souvent des réactions violentes.

A titre indicatif, indiquons que A. VISEUX dans sa thèse donne pour 48 cas de syphilis primo-secondaire traités au début par l'oxy-tétracycline un pourcentage de réactions d'Herxheimer de 6 %. RODRIGUEZ et coll. donnent 16 % de réactions d'Herxheimer à la suite de traitement à l'auroéomycine.

La spiramycine vue sous cet angle tient donc une place honorable dans l'éventail des antibiotiques autres que la pénicilline et compte tenu de son incomparable tolérance digestive nous paraît présenter plus d'intérêt.

CONCLUSION

La spiramycine est un médicament anti-tréponémique actif. Sous l'effet de son action, les lésions se cicatrisent dans des délais normaux. Ces délais sont comparables à ceux obtenus avec les autres antibiotiques (streptomycine mise à part bien entendu). Mais il y a lieu de montrer beaucoup de circonspection dans l'analyse des statistiques. Le temps de stérilisation des lésions par la recherche de la disparition des tréponèmes à l'ultra-microscope, est assez rapide, de l'ordre de 38 à 62 heures. Il est plus lent qu'avec la pénicilline mais du même ordre que celui donné par les tétracyclines.

Quant à la négativation de la sérologie, elle est très rapide puisque nous obtenons un temps moyen de 5 mois 1/2 en utilisant la réaction de Kline qui est pourtant une réaction sensible et se négativant lentement. Ce temps est nettement meilleur que ceux obtenus par les différents auteurs avec la pénicilline, la chlortétracycline et qui se situent aux environs de 7 mois (pour la réaction de Kline seulement).

Enfin, il y a peu de réactions d'Herxheimer avec la spiramycine (11 %) et, fait important, jamais dans les syphilis tardives.

Que conclure? Très peu de choses ont été publiées sur cette question et, en dehors de ce travail, nous n'avons trouvé que la relation de quelques cas isolés traités par la spiramycine avec de bons résultats. Mais en nous basant sur les résultats obtenus chez les 100 malades qui font l'objet de ce travail, on peut affirmer que la spiramycine est un bon médicament anti-syphilitique. Sa très bonne tolérance digestive doit la faire préférer systématiquement à la chlortétracycline, au chloramphénicol ou à l'oxytétracycline, ces trois antibiotiques perturbant vraiment trop, en cas de traitement prolongé, la flore intestinale utile et exposant par suite à des accidents graves, voire même mortels. Sans qu'il faille chercher à la substituer à la pénicilline, on peut l'associer utilement au traitement des syphilis récentes, comme nous l'avons montré. Souvent son action moins

brutale mais indiscutable en fait un médicament de choix dans l'attaque des syphilis anciennes : non seulement, avec elle, les réactions d'Herxheimer sont absentes ou seulement ébauchées, mais on peut espérer éviter les remaniements et cicatrisations trop rapides des lésions viscérales et nerveuses, avec les aggravations paradoxales secondes qui peuvent en résulter.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MERKLEN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BELLANGER (G.-J.). — L'auréomycine en vénérologie. Premier bilan thérapeutique dans la syphilis et la maladie de Nicolas-Favre. (*Thèse*, Paris, 1951, n° 450.)
- BOGACZ (J.). — Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques dont la spiramycine. (*Bull. Soc. Path. Exo.*, 1954, 6, 903.)
- CARTEAUD (A.-J.-P.). — L'activité des antibiotiques autres que la pénicilline dans la syphilis récente. (*Thèse*, Paris, 1954, n° 824.)
- CHABBERT (Y.). — Etude « in vitro » sur la spiramycine. Activité, résistance, antibiogrammes, concentrations humorales. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 89, 4, 434-446.)
- COSAR (Ch.). — Etude de la toxicité aiguë de la spiramycine chez la souris ainsi que son activité sur les infections expérimentales de cet animal. (*Thérapie*, 1956, p. 324.)
- DARBON (A.) et CROSNIE (M.). — Un an d'expérimentation clinique de la spiramycine en pathologie infectieuse. (*Presse médicale*, 1955, 63, 33, 681.)
- DUBOST (P.), DUCROT (R.) et KOLSKY (M.). — Toxicité chronique et tolérance locale de la spiramycine. (*Thérapie*, 1956, p. 329.)
- DUREL (P.). — Un nouvel antibiotique : la spiramycine. (*Journées thérapeutiques de Paris*, 18 octobre 1955.)
- FLAMANT (J.) et JAVELIER (A.). — La place de la spiramycine en thérapeutique anti-infectieuse. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*.)
- GIROUD (P.). — Comparaison de l'action anti-rickettsienne du 5337 RP ou spiramycine avec celle de l'auréomycine et de la terramycine. (*Soc. de Path. Exo.*, 1954, 5, 642.)
- MERKLEN (F.-P.). — Les antibiotiques dans le traitement de la syphilis en 1955. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2-6 septembre 1955, 2791-2794.)
- MIKOL (C.). — Spécificité de la sérologie de la syphilis et réaction universelle de Kahn. (*Thèse*, Paris, 1955, n° 598.)

- PELLERAT (J.). — Recherches sur la sensibilité de différentes souches de staphylocoques à divers antibiotiques. (*Presse Médicale*, 1956, 63, 9, 166.)
- PINNERT-SINDICO (S.). — Une nouvelle espèce de *Streptomyces* productrice d'antibiotiques : *Streptomyces ambofaciens*. Caractères cultureux. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1954, 87, 702.)
- PINNERT-SINDICO (S.) et PELLERAT (J.). — Un nouvel antibiotique : la spiramycine. (*Journées thérapeutiques de Paris*, 18 octobre 1955.)
- RENOUX (G.), DUPOUX (R.) et HUET (M.). — Un nouvel antibiotique : la spiramycine. Sa valeur, sa place dans l'arsenal thérapeutique d'après 78 observations. (*Journées thérapeutiques de Paris*, 18 octobre 1955 [communication].)
- RAVINA (A.) et PESTEL (M.). — Un nouvel antibiotique français : la Rovamycine. (*Congrès de Thérapeutique de Karlsruhe*, 28 août-5 septembre 1955.)
- WISEUX (A.-R.-A.). — Emploi de l'oxytétracycline dans le traitement d'attaque de la syphilis récente de l'adulte. (*Thèse, Paris*, 1955, n° 751.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — La spiramycine	14
— <i>Historique</i>	15
— <i>Expérimentation</i>	15
— <i>Essais cliniques</i> (syphiligraphie exceptée)	19
CHAPITRE II. — Spiramycine et syphilis (étude de 100 cas)	22
— <i>Cicatrisation des lésions</i>	23
— <i>Stérilisation des lésions</i>	25
CHAPITRE III. — Négativation de la sérologie	27
CHAPITRE IV. — Etude des réactions d'Herxheimer	32
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	39

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
